

***A entidade reguladora,  
A utilização especial de medicamentos  
Autorizações especiais e os  
Protocolos de acesso alargado***

***I Jornadas Terapêuticas  
Acesso a Medicamentos Experimentais  
em situação de Falência Terapêutica***

**Helena Beaumont**

**Departamento de Ensaios Clínicos  
Direcção de Avaliação Técnico-Científica**

**INFARMED**

**10 de Abril de 2006**



# A utilização de Medicamento sem AIM

- Utilização em Ensaaios Clínicos
- Utilização Especial (AUE)
- Utilização por Protocolo de Acesso Alargado

# A utilização de Medicamento sem AIM

## – Utilização em ensaios clínicos

(e suas extensões de desenvolvimento clínico e de uso compassivo)

- **Legislação nacional (Lei 46 / 2004 de 19 Agosto)**
- Inclui o **uso compassivo** na continuidade do tratamento experimental

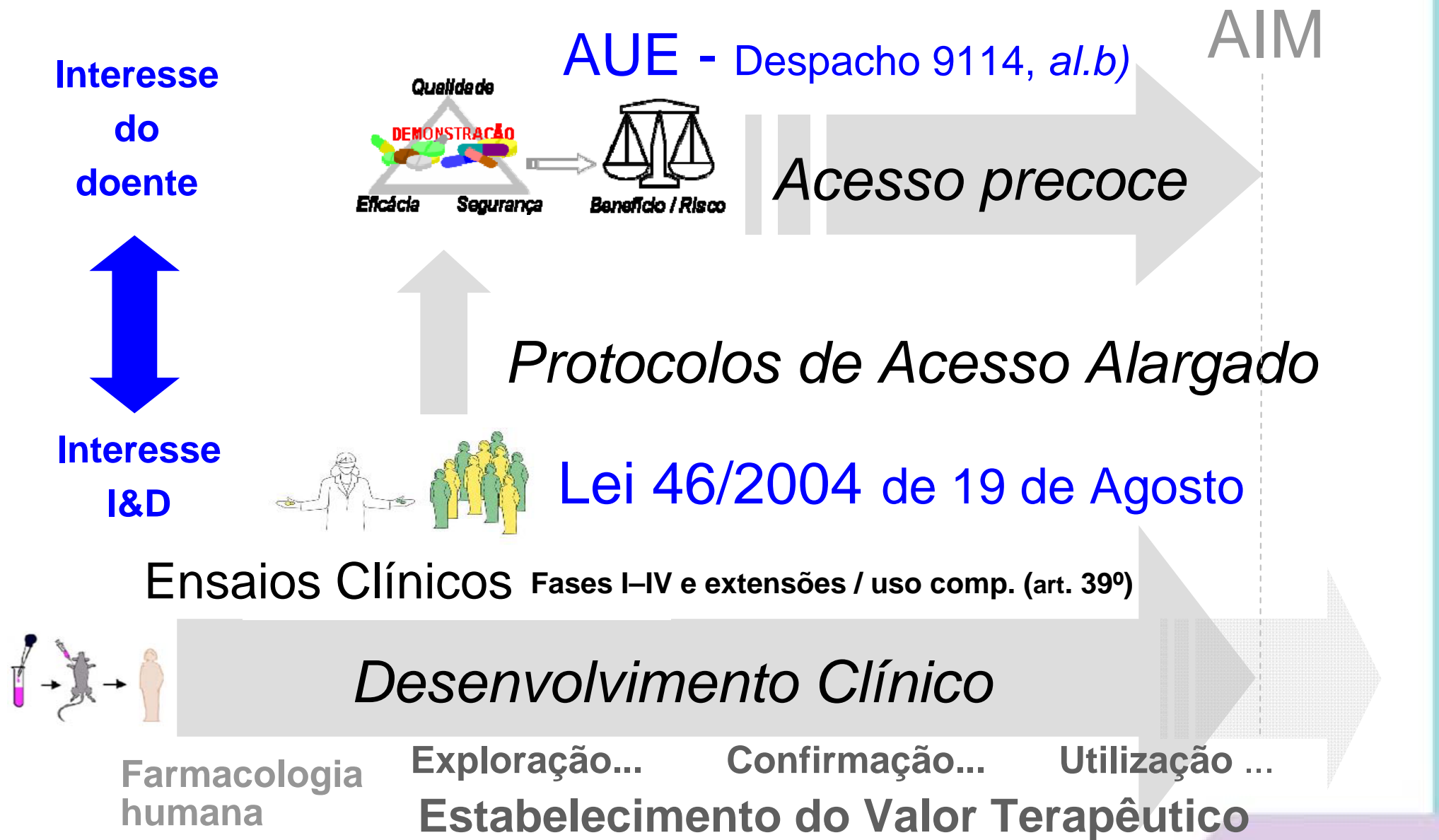
## – Utilização Especial (AUE)

- **Legislação nacional (Despacho 9114 / 2002 de 15 Março)**
- Inclui o **uso compassivo** destinado a um doente específico sob responsabilidade das Instituições de Saúde

## – Utilização por Protocolo de Acesso Precoce/Alargado/Expandido

- O **uso compassivo** destinado a um grupo de doentes, por protocolo de utilização terapêutica (e de recolha de dados/informação)
- **Disposições-CE** para medicamentos no âmbito do procedimento centralizado

# Utilização de Medicamentos sem AIM



# A utilização de Medicamento sem AIM

- Utilização em ensaios clínicos
- Utilização Especial (AUE)
- Utilização por Protocolo de Acesso Alargado

# Ensaio Clínico

- (1) Rigor científico
- (2) Reconhecimento ético
- (3) Credibilidade dos dados e procedimentos



## Protecção dos Direitos do Ser Humano

Sujeito de  
Ensaio Clínico


Público em Geral

# Considerações Éticas

Conduta em investigação biomédica:

Referência geral a:

- Declaração de Helsínquia
- Convenção dos Direitos do Homem e da Biomedicina
- Lei de Protecção de Dados Pessoais
- Normas e Orientações Internacionais de Conduta  
(Boas Práticas Clínicas, BPC, ICH-E6)



# Boas Práticas Clínicas Harmonização - ICH

***BPC (definição ICH):***

***Norma Internacional de Qualidade***

***Científica e Ética, dirigida ao Desenho,***

***Realização, Registo e Comunicação de Dados***

***de Ensaio conduzidos em Seres Humanos***

# Boas Práticas Clínicas

- *... adoção das Orientações Comunitárias de BPC (ICH-E6)*
  - 1 . Declaração de Helsínquia
  - 2 . B/R positiva previsível
  3. Direitos, segurança e bem-estar do **sujeito do ensaio**
  4. Informação do Medicamento experimental
  5. Pertinência e valor científico da investigação
  6. Cumprimento/Adesão ao PROTOCOLO avaliado e autorizado

# Boas Práticas Clínicas

- *... adoção das Orientações Comunitárias de BPC (ICH-E6)*

7-8. **Qualificação** apropriada aos cuidados e decisões médicas e de todo o pessoal envolvido

9. Observação das disposições - **Consentimento Informado**

10-11. **Informação** – comunicação, interpretação e verificação - (procedimentos de obtenção, recolha, processamento e arquivo) e observação das disposições de confidencialidade

12. **Medicamento Experimental** - Fabrico, manuseamento, armazenamento e adesão ao protocolo aprovado  
- observação das **BPF e BPC** -

13. Política de **Qualidade** - Implementação

# Protocolo

- Introdução / **FUNDAMENTO** e **OBJECTIVOS** principais
- **OBJECTIVOS** específicos
- **CRITÉRIOS DE SELECÇÃO** dos Participantes
- Def. e programa de **TRATAMENTOS** / T. Conc./ /Ef.eitos indesejados
- **MÉTODOS** de **AVALIAÇÃO** e **PARÂMETROS** clínicos e analíticos
- **DESENHO** do ensaio
- **RECRUTAMENTO** e **INCLUSÃO** em tratamento(s)
- **CONSENTIMENTO INFORMADO**
- **DIMENSÃO DA AMOSTRA** de estudo
- **MONITORIZAÇÃO** da evolução do ensaio
- **DADOS** - FORMULÁRIOS de recolha de DADOS (CRF'S)
- **DESVIOS** de Protocolo
- Planeamento da **ANÁLISE ESTATÍSTICA** e tratamento de DADOS
- **RESPONSABILIDADES**

# Brochura do Investigador

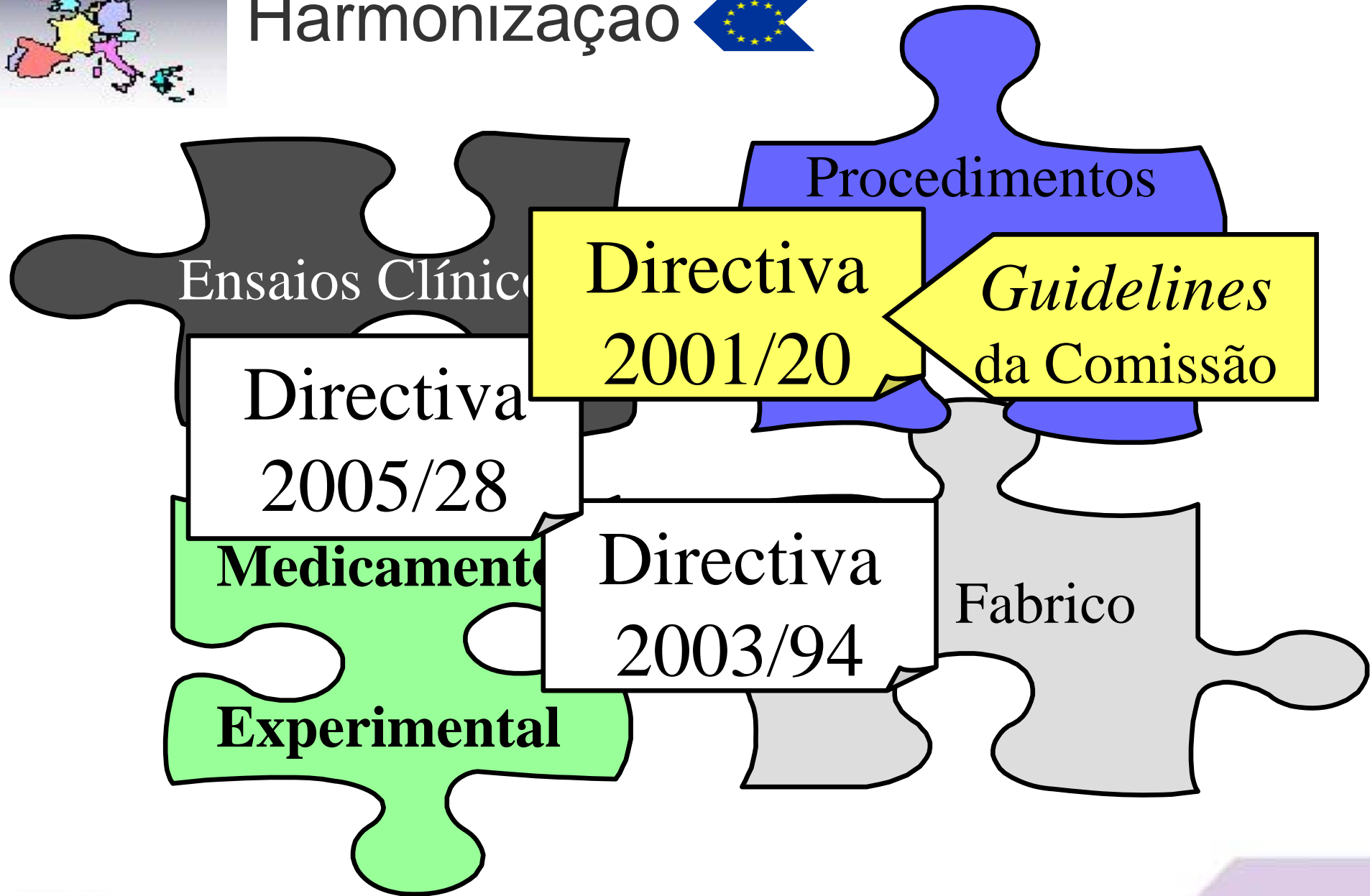
- **Consiste** - compilação de todos os **dados sobre o Medicamento (ME) relevantes para a sua utilização experimental em humanos:**
  - Resumo das **características do ME**
    - **Propriedades** (físicas, químicas, farmacêuticas) e **formulação**
  - Resumo dos **estudos não clínicos (1) e clínicos (2)** efectuados com o ME:
    - (1) dados toxicológicos, farmacológicos e farmacocinéticos
    - (2) dados de farmacocinética, farmacodinâmica, segurança e eficácia
    - e ainda, se aplicável, exposição no âmbito da comercialização)
  - **orientações** para o Investigador
- **Objectivo** - fornecer ao Investigador /equipa toda a **informação científica, relevante e actual** sobre o ME que permita o conhecimento/compreensão do **fundamento** para a **investigação/ensaio proposto e desenho do seu protocolo**, bem da **administração do ME** (dosagem, posologia e métodos) e dos **procedimentos**, designadamente de **monitorização de segurança**.

# Consentimento Esclarecido (Conteúdos p/ ICH-E6)

- (1-2 ) O ensaio clínico envolve **INVESTIGAÇÃO / OBJECTIVOS**;
- (3- 4) **TRATAMENTO(S)** (e probab. da sua atribuição) e **PROCEDIMENTOS**
- (5) **RESPONSABILIDADES** do sujeito, enquanto participante.;
- (6) Identificação / carácter **EXPERIMENTAL** do ensaio
- (7-8) previsíveis **RISCOS e INCÓMODOS / BENEFÍCIOS / sua INEXISTÊNCIA**;
- (9) **ALTERNATIVAS** ao tratamento experimental disponíveis;
- (10 -12) **COMPENSAÇÕES** e/ou **TRATAMENTOS**, (caso acidente relac.)
- (11-12) **PAGAMENTOS**, caso aplicável. Previsão de **DESPEASAS**;
- (13) **Participação VOLUNTÁRIA, REVOGÁVEL e LIVRE**;
- (14 -15) **Acesso aos DADOS e CONFIDENCIALIDADE**
- (16 -17) **Acesso a INFORMAÇÃO** adicional e interina
- (18) Eventuais circunstâncias e/ou motivos - **SUSPENSÃO** da Particip.
- (19-20) previsão **DURAÇÃO** do ensaio e n.º **PARTICIPANTES**



# Harmonização





# Ensaio Clínico - Enquadramento Legal/Regulamentar

- **Lei 46/2004 de 19 de Agosto**
  - Transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva 2001/20/CE
  - Aplicação das BPC a ensaios clínicos com medic.s de uso humano
  - Estabelece o regime jurídico de realização EC
- **Portaria 57/2005 de 20 de Janeiro**
  - Estabelece a composição e funcionamento da CEIC
- **Despachos de Nomeação da CEIC**
- **n.º 3568/2005 (2ª série) de 21/Jan./ 05 (Pub. DR, 2ª série) n.º 34 de 17/Fev./05**
  - Nomeia os membros da CEIC
- **n.º 978/2005 (2ª série) de 31/Jan. /05 (Pub. DR, 2ª série) n.º 38 de 23/Fev./05**
  - Nomeia os membros da Comissão Executiva da CEIC
- **Portaria n.º 396/2005 de 7 de Abril**
  - Fixa os custos dos actos relativos aos proc.s prev.s na Lei

# ***Ensaio clínico***

(Lei 46 / 2004 de 19 Agosto)

Qualquer ***investigação*** conduzida no ***ser humano*** destinada a ***descobrir ou verificar:***

- os ***efeitos clínicos farmacológicos e/ou***
- os outros ***efeitos farmacodinâmicos e/ou a***
- ***identificar os efeitos indesejáveis e/ou a***
- ***analisar as ADME***

***de um ou mais ME***

***a fim de apurar a respectiva segurança e eficácia***

# **Medicamento Experimental**

(Lei 46 / 2004 de 19 Agosto)

**Forma farmacêutica de uma substância activa**  
**ou de um placebo, testada ou utilizada como referência**  
**num ensaio clínico, incluindo medicamentos com AIM,**  
**mas que sejam utilizados ou preparados de modo**  
**diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para**  
**uma indicação não autorizada ou destinados a obter**  
**mais informações sobre a forma autorizada”**

# A Estrutura da Lei

## Lei n.º 46/2004

### I. Disposições Gerais

### II. Partes (Direitos e Deveres)

S I. Participantes e sua Protecção

SII. Responsáveis pela realização

### III. Realização (Condições)

### IV. Realização (Disposições)

### V. Medicamento Experimental

### VI. Fiscalização (Inspecções)

### VII. Informação (Intercâmbio)

### VIII. Disposições Finais

# A Utilização de Medicamento Experimental

## Lei n.º 46/2004

### I. Disposições Gerais

### II. Partes (Direitos e Deveres)

S I. Participantes e sua Protecção

SII. Responsáveis pela realização

### III. Realização (Condições)

### IV. Realização (Disposições)

### V. Medicamento Experimental

### VI. Fiscalização (Inspecções)

### VII. Informação (Intercâmbio)

### VIII. Disposições Finais

## Artigos

1º Objecto e Âmbito

2º Definições

3º Primado Pessoa

4º Princípios BPC

5º Avaliação B/R

6º Protecção mín.

7º Menores

8º Maiores inc.- CI

]...[

14º Responsab.

- Ensaio Clínico

- BPC

- Reforço da Protecção

- Populações vulneráveis

- Promotor

- Investig.

→ **Ensaio Clínico**

↓  
**39º Fornecimento gratuito e Uso Compassivo**

# Lei n.º 46/2004

## I. Disposições Gerais

## II. Partes (Direitos e Deveres)

- Participantes
- Responsáveis

## III. Realização (Condições)

## IV. Realização (Disposições)

## V. Medicamento Experimental

## VI. Fiscalização (Inspeções)

## VII. Informação (Intercâmbio)

## VIII. Disposições Finais

15º Autoriz. Prévia

16º Procedimento  
(17º Casos  
especiais

18º CEIC

19º CES

20º Parecer

21º Susp. e prorog- prazos

22º Parecer do INFARMED

## Início do Ensaio

### Avaliação:

- Comissão de Ética

/ CEIC

- Parecer favorável prévio

- Parecer único por EM  
(estudos multicêntricos)

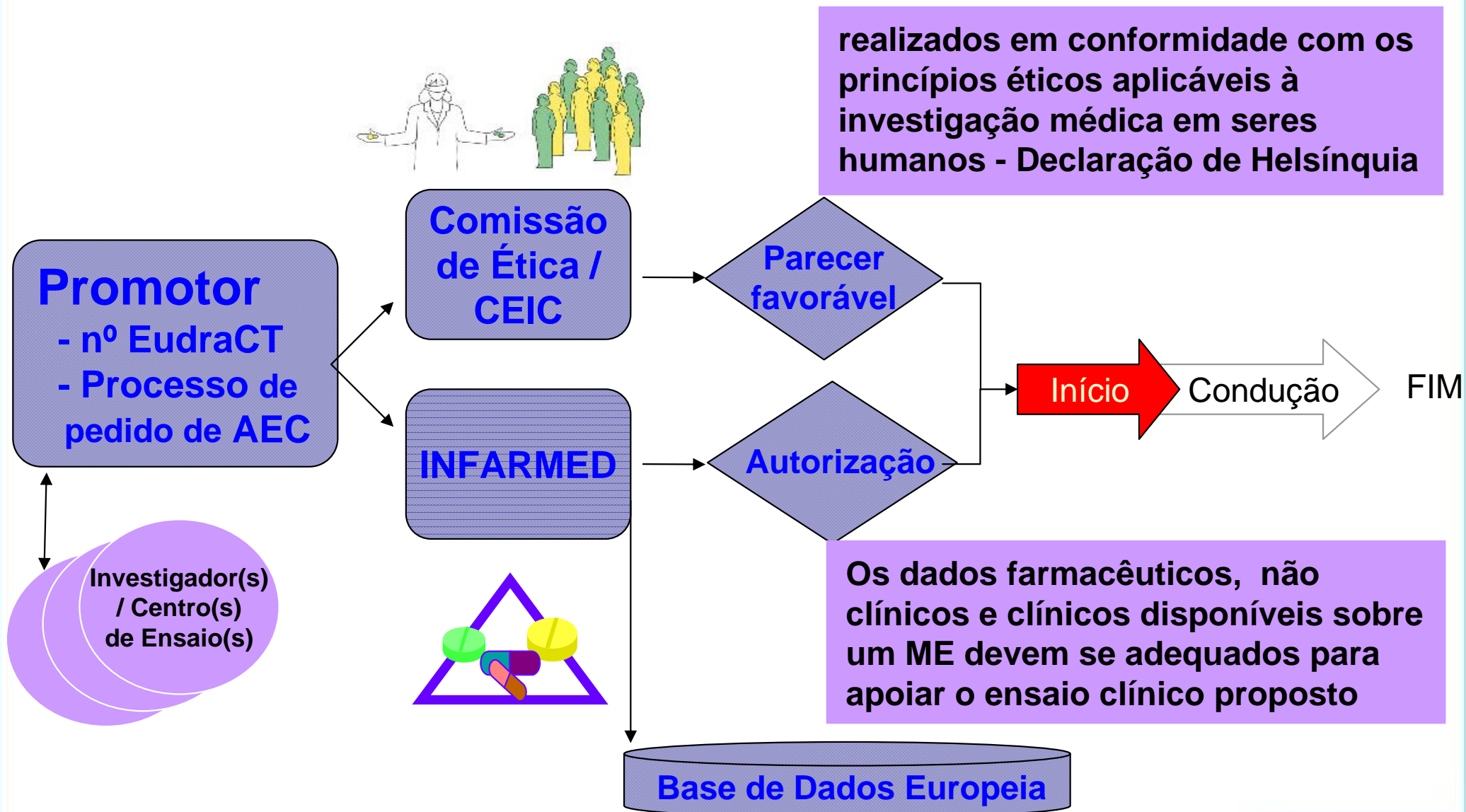
### Autorização:

AC (de cada EM-CE)

/ INFARMED

- Prazo(s)

# Avaliação prévia



**Prazos Fixos**  
(oportunidade de submissão em paralelo)



# A Avaliação prévia ao início de Ensaio Clínico

## Comissão de Ética

- **Protecção dos Participantes**
  - Consentimento, Informação, Procedimentos de obtenção
  - Modalidades de recrutamento
  - Indeminização
- **Investigação**
  - Pertinência científica
  - Carácter satisfatório da avaliação B/R
- **Condições de Realização**
  - Adequação de Objectivos e Meios
  - Qualificação dos Investigadores
  - Condições/Meios dos Centros de Investigação

## Autoridade Competente

- **Qualidade e Segurança dos Medicamentos**
  - Informação sobre o(s) Medicamento(s) Utilizado(s):
    - Dados / Estudos pré-clínicos /Tox.
    - **Dados de Qualidade Farmacêutica**
    - **Dados Clínicos / Exposição humana Prévia**
- **Segurança da exposição dos participantes no ensaio**
  - Informação sobre o ensaio
    - Características da exposição no Ensaio proposto (população, duração e posologia, etc

# Lei n.º 46/2004

## I. Disposições Gerais

## II. Partes (Direitos e Deveres)

- Participantes
- Responsáveis

## III. Realização (Condições)

## IV. Realização (Disposições)

## V. Medicamento Experimental

## VI. Fiscalização (Inspeções)

## VII. Informação (Intercâmbio)

## VIII. Disposições Finais

## Supervisão da condução - CEIC e INFARMED -

- **Alterações** (notificação ou pedido de autoriz)
- Segurança / Farmacovigilância – notificação:
  - suspeitas de **reações adversas** graves e inesperadas e
  - **medidas** tomadas
  - **Conclusão do ensaio**

**23º Alterações ao protocolo**

**24º Medidas urgentes de segurança**

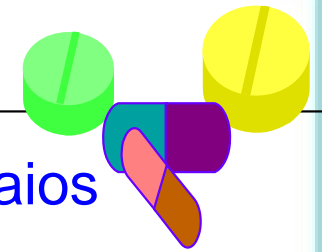
**25º Suspensão ou revogação da AEC**

**26º Reg. e notificação de AAs**

**27º Notificação de RAM's graves**

**28º Conclusão do ensaio clínico**

# Lei n.º 46/2004



## I. Disposições Gerais

## II. Partes (Direitos e Deveres)

- Participantes
- Responsáveis

## III. Realização (Condições)

## IV. Realização (Disposições)

## V. Medicamento Experimental

## VI. Fiscalização (Inspeções)

## VII. Informação (Intercâmbio)

## VIII. Disposições Finais

- Protecção - participantes em ensaios
- Garantia - validade e integração dos dados (que fundamentam futuras decisões de I&D e de AIM)
- Estabelecimento e Aplicação de Boas Práticas (Clínicas e de Fabrico)
- Uniformização - terminologia e requisitos
- Continuidade - ciclo de vida do produto

**29º Fabrico ou importação**  
**30º Obrig. tit autorização**  
**31º Obrig. farmacêutico**  
**32º Rotulagem - ME**

# Lei n.º 46/2004

## I. Disposições Gerais

## II. Partes (Direitos e Deveres)

- Participantes
- Responsáveis

## III. Realização (Condições)

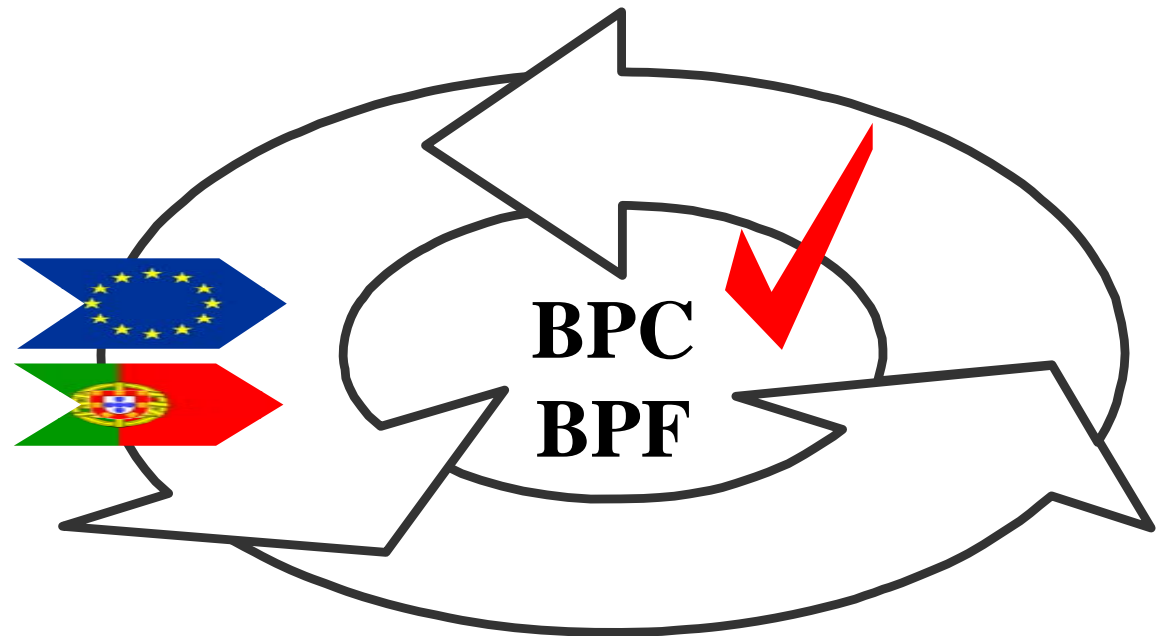
## IV. Realização (Disposições)

## V. Medicamento Experimental

## VI. Fiscalização (Inspeções) (33º - 36º)

## VII. Informação (Intercâmbio)

## VIII. Disposições Finais



- **INFARMED – inspeção de cumprimento**
  - **BPC**
  - **BPF**
- **Credenciação de INSPECTORES**
- **Articulação Comunitária**

# Lei n.º 46/2004

## I. Disposições Gerais

## II. Partes (Direitos e Deveres)

- Participantes
- Responsáveis

## III. Realização (Condições)

## IV. Realização (Disposições)

## V. Medicamento Experimental

## VI. Fiscalização (Inspeções)

## VII. Informação (Intercâmbio)

## VIII. Disposições Finais

### Informação partilhada:

- Submissão de autorização;
- Submissão de alterações;
- Parecer da Comissão de Ética e resultado de Avaliação de AC;
- Declaração de Fim do ensaio;
- Realização de Inspeções;
- Dados de Segurança

### **medicamentos experimentais**

### **Bases de Dados UE**

- **EUDRACT**
- **Módulo de Ensaio Clínicos da EUDRAVIGILANCE**

**37º Base de dados**

**38º Normas orientadoras**

# Lei n.º 46/2004

## I. Disposições Gerais

## II. Partes (Direitos e Deveres)

- Participantes
- Responsáveis

## III. Realização (Condições)

## IV. Realização (Disposições)

## V. Medicamento Experimental

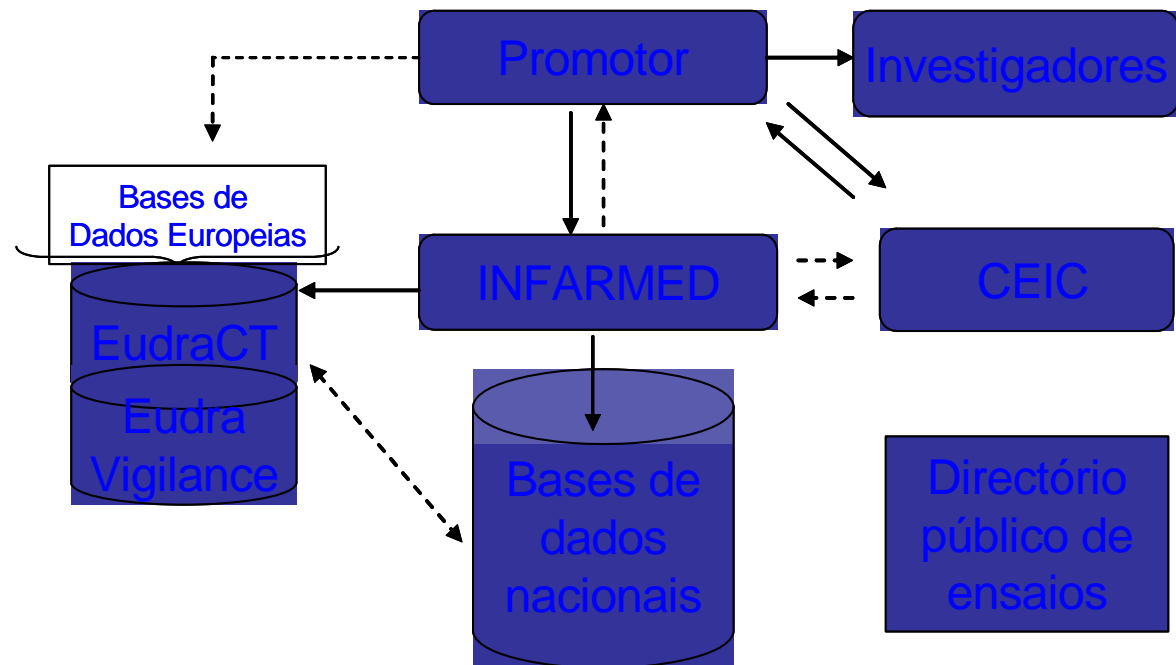
## VI. Fiscalização (Inspecções)

## VII. Informação (Intercâmbio)

## VIII. Disposições Finais

### Intercâmbio de informação

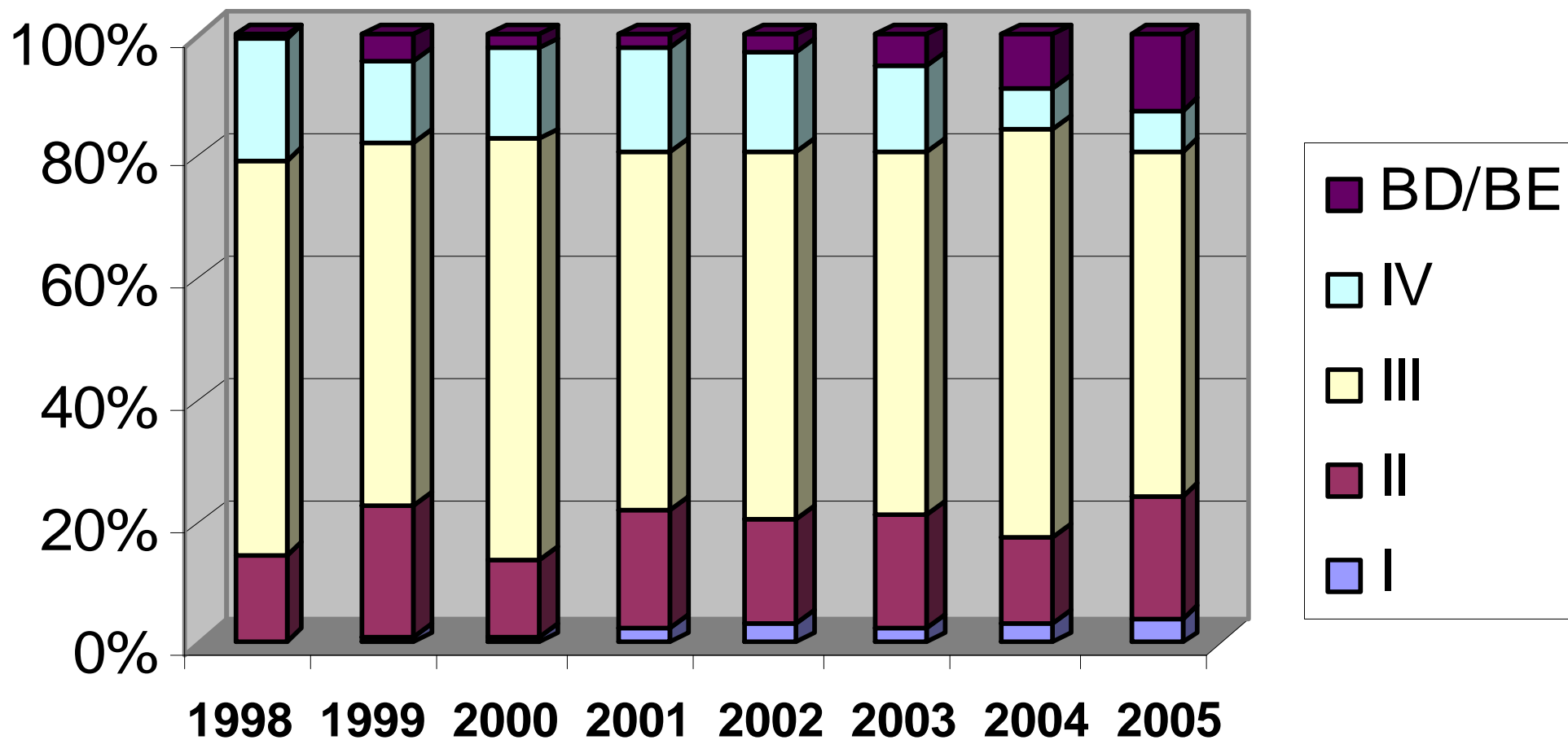
### Constituição de Bases de Dados



37º Base de dados

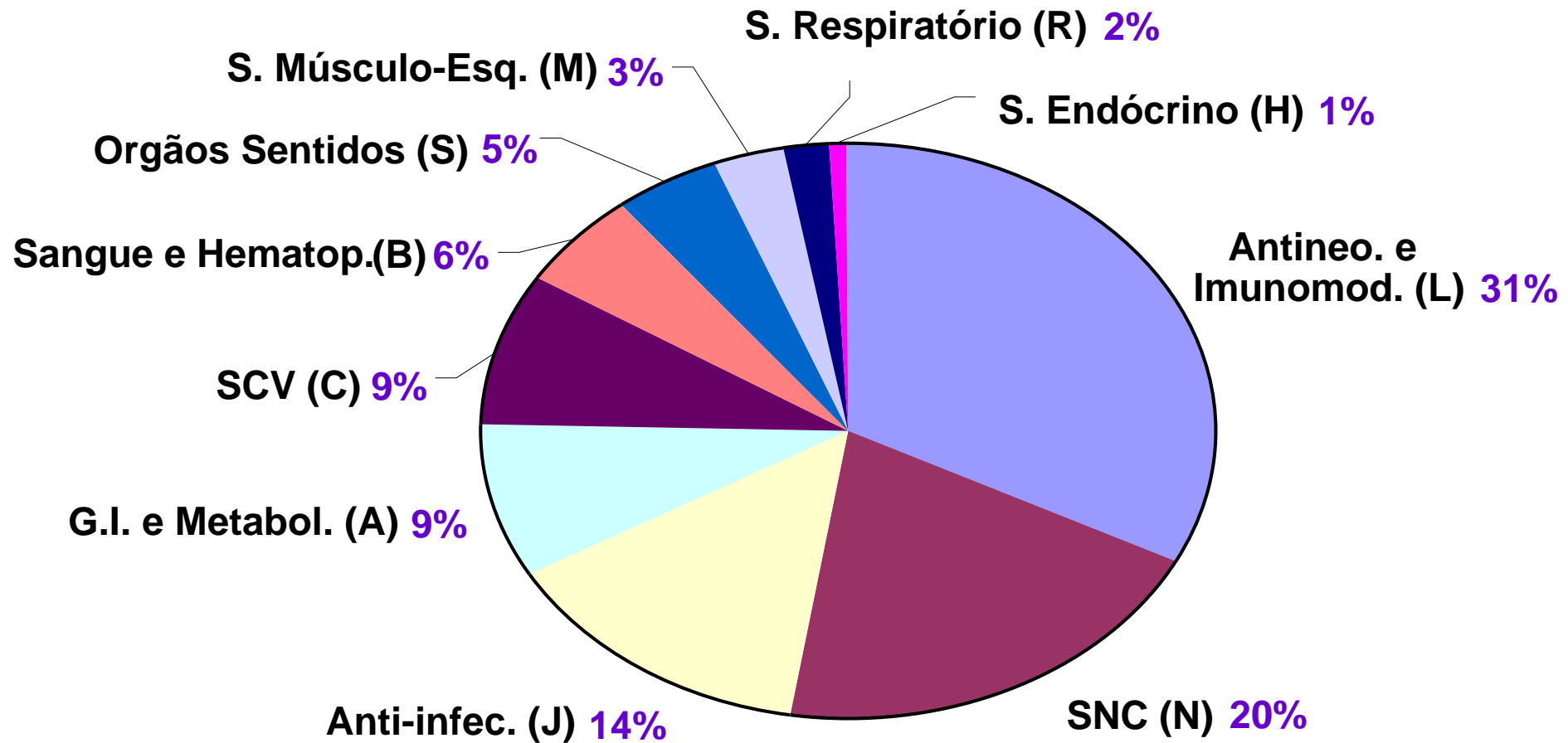
38º Normas orientadoras

## Evolução EC por fase



Novos EC por ano = 150 (valor médio)

# EC por Área Terapêutica em 2005



# A utilização de Medicamento sem AIM

- Utilização em Ensaio Clínicos
- Utilização Especial (AUE)
- Utilização por Protocolo de Acesso Alargado

# Autorização de Utilização Especial (AUE)

## Despacho n.º 9114/2002, de 15 de Março\*

### Cap. I. Disposições Gerais

### Cap. II. Medicamentos imprescindíveis ao diagnóstico e tratamento de determinadas patologias

### Cap. III. Medicamentos destinados exclusivamente a Investigação e ensaios clínicos

7. a) Medicamentos com benefício clínico bem reconhecido

7. b) Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico

(ex: fase final de avaliação na EU)

Ensaio ainda em curso, autorizados pelas Instituições de Saúde por Decreto Lei 97/94 de 9 de Abril

\* Decorre do art. 60º do D/L 72/91 de 8 de Fevereiro

# Autorização de Utilização Especial (AUE)

Despacho n.º 9114/2002 de 15 de Março

- a conceder pelo INFARMED
- a Instituições de Saúde com direito de aquisição directa de medicamentos
- a requerer pela **Instituição de Saúde** (Director Clínico ou entidade equivalente)
- **imprescindibilidade** terapêutica fundamentada
- Protocolo de **farmacovigilância** (monitorização das reacções e de acontecimentos adversos)

7. b) Medicamentos com provas preliminares de benefício clínico

# A utilização de Medicamento sem AIM

- Utilização em Ensaio Clínicos
- Utilização Especial (AUE)
- Utilização por Protocolo de Acesso Alargado

# Uso compassivo - Disposições CE

Regulamento n.º 726/2004  
(Procedimento centralizado de autorização)  
artigo 83.º

- Prevê que o **CHMP da EMEA** adopte um **Parecer sobre o Uso Compassivo de Medicamentos** passíveis de **AIM por procedimento centralizado** que sejam **objecto** de:
  - **Ensaio clínico**
  - **Pedido de AIM por procedimento centralizado**
- **Notificação** do Programa à **EMEA** pelo(s) **EM(s)** em que se realizar
- **Adopção de Parecer do CHMP** (sobre o uso compassivo previsto)
  - Condições de **utilização**
  - Condições de **distribuição**
  - **População/Doentes visados**
  - a serem publicados pela EMEA
  - periódica mente actualizados
  - considerados pelos EM que utilizem o Programa

# Uso compassivo - Disposições CE


Regulamento n.º 726/2004  
(Procedimento centralizado de autorização)  
artigo 83.º

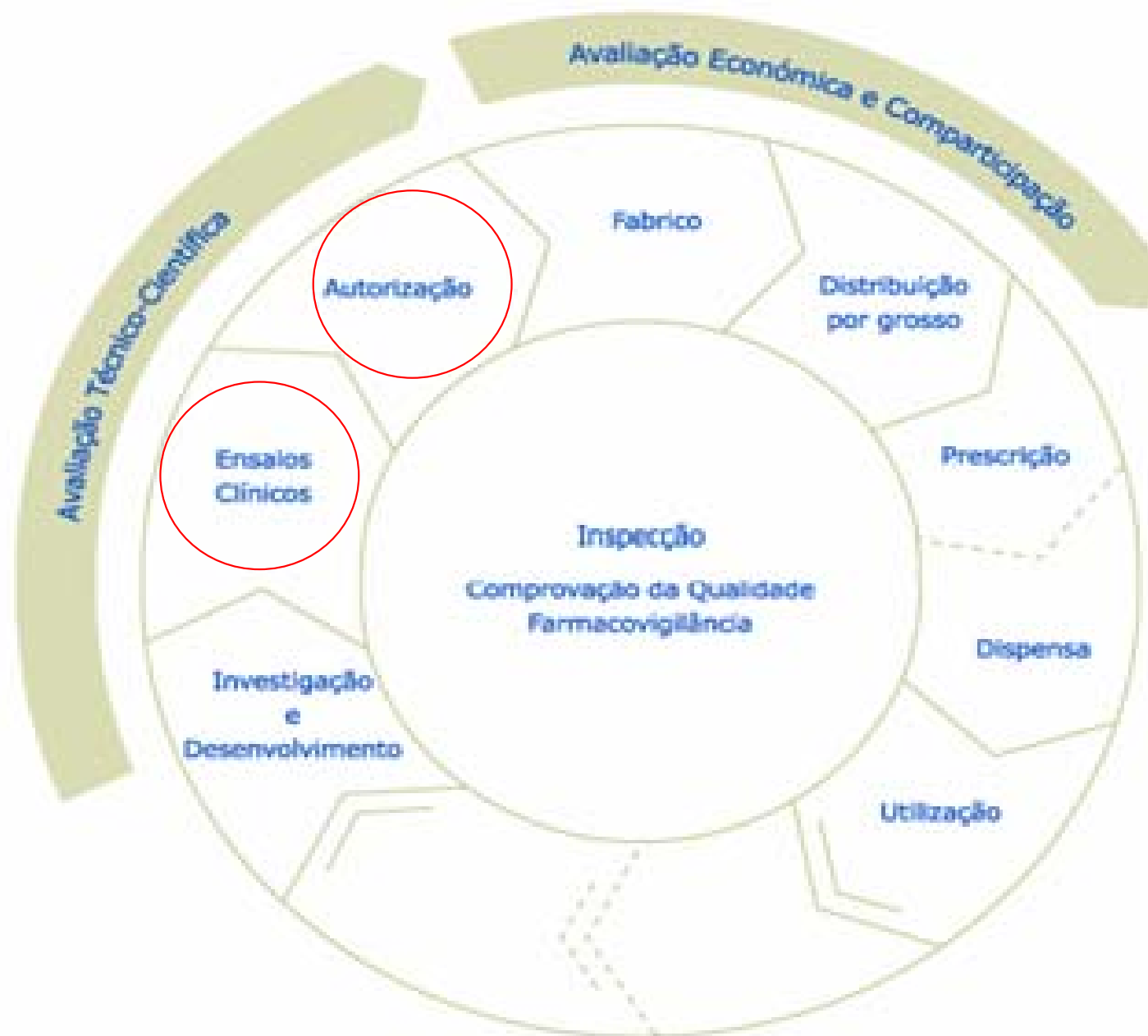
- Disponibilização de **medicamento sem AIM**, por razões **compassivas**, a um **grupo de doentes** que sofram de:
  - doença **crónica** ou
  - doença **gravemente debilitante** ou
  - doença considerada **potencialmente mortal** e
  - que **não** possam ser **satisfatoriamente tratados** com um medicamento autorizado

# Uso compassivo - Disposições CE

Regulamento n.º 726/2004  
(Procedimento centralizado de autorização)  
artigo 83.º

- **O medicamento** - passível de Procedimento centralizado
  - **indicação terapêutica** para o tratamento de uma das seguintes patologias:
    - SIDA
    - Neoplasias
    - Doenças neurodegenerativas
    - Diabetes
    - Doenças auto-imunes e disfunções imunitárias
    - Doenças virais
  - Produtos obtidos por via **biotecnológica**

Tipo de utilização do Medicamento	Legislação aplicável	Respon./ Requerente	Objectivo Principal
uso compassivo por AUE	Despacho 9114/2002	Instituição de Saúde	Terapêutico / doente
(Protocolo de) Acesso Alargado		Promotor da I&D do produto	
Extensão terapêutica de ensaio p/ uso compassivo	<b>(art. 39º)</b>		
Ensaio Clínico	Lei 46/2004		



*Obrigada!*

*helena.beaumont@infarmed.pt*